

**AGENT FOR EXPRESSION OF LONG-TERM POTENTIATION OF SYNAPTIC TRANSMISSION COMPRISING COMPOUND HAVING BRAIN SOMATOSTATIN ACTIVATION PROPERTY**

Publication number: JP2003522120T

Publication date: 2003-07-22

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international:

A61K31/00; A61K31/445; A61K31/4468; A61K31/4545;  
A61K31/495; A61K31/496; A61K45/00; A61P25/00;  
A61P25/16; A61P25/18; A61P25/24; A61P25/28;  
C07D211/58; C07D211/96; C07D213/81; C07D295/185;  
C07D295/192; C07D295/205; C07D295/26;  
C07D401/12; G01N33/15; G01N33/50; A61K31/00;  
A61K31/445; A61K31/4468; A61K31/4523;  
A61K31/495; A61K31/496; A61K45/00; A61P25/00;  
C07D211/00; C07D213/00; C07D295/00; C07D401/00;  
G01N33/15; G01N33/50; (IPC-1-7): A61K45/00;  
A61K31/445; A61K31/4545; A61K31/495; A61K31/496;  
A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/24;  
A61P25/28; G01N33/15; G01N33/50

- European:

A61K31/00; A61K31/445; A61K31/4468; A61K31/4545;  
A61K31/495; A61K31/496; C07D211/58; C07D211/96;  
C07D213/81F; C07D295/18B1B; C07D295/18B2B;  
C07D295/20B1; C07D295/20B2; C07D295/22C2;  
C07D401/12; G01N33/50D2

Application number: JP20000620946T 20000524

Priority number(s): WO2000JP03334 20000524; US19990321745  
19990528

Also published as:



WO0072834 (A3)  
WO0072834 (A2)  
WO0072834 (A2)  
US6613572 (B2)  
US6344358 (B1)

more &gt;&gt;

Report a data error here

Abstract not available for JP2003522120T

Abstract of corresponding document: **WO0072834**

The present invention relates to an agent for the expression of long-term potentiation of synaptic transmission, which contains a compound having a brain somatostatin activation property as an active ingredient and to a screening method of an agent for the expression of long-term potentiation of synaptic transmission, which uses a somatostatin releasing property as an index. The present invention is useful for the prophylaxis and/or treatment of cerebral diseases of dementia, amnesia, manic-depressive psychosis, schizophrenia, Parkinson's disease, psychosomatic disease and the like.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-522120

(P2003-522120A)

(43) 公表日 平成15年7月22日 (2003.7.22)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
31/445		31/445	4 C 0 8 4
31/4545		31/4545	4 C 0 8 6
31/495		31/495	
31/496		31/496	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 94 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2000-620946 (P2000-620946)	(71) 出願人	藤沢薬品工業株式会社
(56) (22) 出願日	平成12年5月24日 (2000.5.24)		大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(85) 翻訳文提出日	平成13年11月14日 (2001.11.14)	(72) 発明者	松岡 信也
(86) 国際出願番号	P C T / J P 0 0 / 0 3 3 4		京都府相楽郡精華町光台8-6-15
(87) 国際公開番号	W O 0 0 / 0 7 2 8 3 4	(72) 発明者	佐藤 公道
(87) 国際公開日	平成12年12月7日 (2000.12.7)		京都府京都市左京区下鴨夜光町23-3
(31) 優先権主張番号	0 9 / 3 2 1, 7 4 5	(74) 代理人	弁理士 高島 一
(32) 優先日	平成11年5月28日 (1999.5.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), BR, CA, CN, JP, KR, US		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物を含有するシナプス伝達長期増強作用発現剤

## (57) 【要約】

本発明は、有効成分として脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物を含有するシナプス伝達長期増強作用発現剤および指標としてソマトスタチン遊離作用を用いるシナプス伝達長期増強作用発現剤のスクリーニング方法に関する。本発明は痴呆症、健忘症、躁鬱病、精神分裂病、パーキンソン病、心身症等の脳疾患の予防および/または治療に有用である。

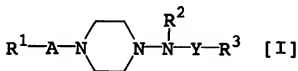
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物を有効成分として含有するシナプス伝達長期増強作用発現剤。

【請求項2】 上記化合物が脳内ソマトスタチン遊離のネガティブ・フィードバック機構を抑制することにより脳内ソマトスタチン遊離促進作用を発揮する、請求項1に記載のシナプス伝達長期増強作用発現剤。

【請求項3】 上記化合物が下記式[I]：

【化1】



(式中、

R<sup>1</sup>は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシまたは複素環基であり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキルであり、

R<sup>3</sup>はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

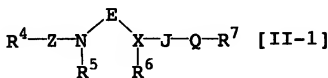
Aは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または低級アルキレンであり、かつ

Yは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または-CONH-である)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である請求項1または2に記載のシナプス伝達長期増強作用発現剤。

【請求項4】 上記化合物が下記式[II-1]：

【化2】



(式中、

$\text{R}^4$  はアシルであり、

$\text{R}^5$  は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、低級アルケニルアミノ、低級アルキニル、低級アルキニルオキシ、低級アルキニルアミノ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、シクロ(低級)アルキルアミノ、アリーール、アリーールオキシ、アリーールアミノ、複素環基もしくは複素環基で置換されたアミノであり、それらは各々適当な置換基(単数又は複数)で置換されていてもよく;またはアシルであり;

$\text{Z}$  は単結合、 $-\text{CO}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり、

$\text{E}$  は適当な置換基(単数又は複数)で任意に置換された低級アルキレンであり、 $\text{X}$  は $\text{CH}$ または $\text{N}$ であり、

$\text{J}$  は単結合、低級アルキレンまたは

【化3】



(式中、 $\text{R}^6$  は水素、低級アルキル、置換低級アルキル、 $\text{N}$ -保護基、アリーール、アシルまたは複素環基である)であり、

$\text{Q}$  は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{N}=\text{CH}-$ であり、かつ

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は各々水素または低級アルキルであるか、あるいは一緒になって環状炭化水素または複素環と任意に縮合した低級アルキレンを形成する。

但し、 $\text{X}$  が  $\text{N}$  であるとき、

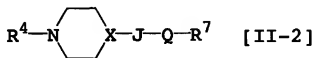
1)  $\text{J}$  は単結合であり、かつ  $\text{Q}$  は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ もしくは $-\text{SO}_2-$ であるか、または

2) Jは低級アルキレンである)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、請求項1または2に記載のシナプス伝達長期増強作用発現剤。

【請求項5】 上記化合物が下記式[II-2]：

【化4】



(式中、

R<sup>4</sup>はアシルであり、

R<sup>7</sup>はアリール部がハロゲンで置換されていてもよいアリール、アリールオキシもしくはアリールアミノ；ピリジル；またはピリジリアミノであり；

XはCHまたはNであり、

Jは単結合、低級アルキレンまたは

【化5】



(式中、R<sup>8</sup>は水素、低級アルキルまたはN-保護基である)であり、

Qは-CH<sub>2</sub>-、-CO-または-SO<sub>2</sub>-である。

但し、XがNであるとき、Jが単結合または低級アルキレンである)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、請求項1または2に記載のシナプス伝達長期増強作用発現剤。

【請求項6】 脳疾患の予防剤または治療剤である請求項1～5のいずれかに記載のシナプス伝達長期増強作用発現剤。

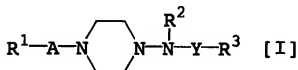
【請求項7】 痴呆症または健忘症の予防剤または治療剤である請求項6に記載のシナプス伝達長期増強作用発現剤。

【請求項8】 脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物を有効量投与することを含む、シナプス伝達長期増強作用の発現方法。

【請求項9】 上記化合物が脳内ソマトスタチン遊離のネガティブ・フィードバック機構を抑制することにより脳内ソマトスタチン遊離促進作用を発揮する、請求項8に記載のシナプス伝達長期増強作用の発現方法。

【請求項10】 上記化合物が下記式[I]：

[化6]



(式中、

R<sup>1</sup>は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシまたは複素環基であり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキルであり、

R<sup>3</sup>はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

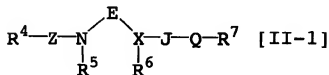
Aは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または低級アルキレンであり、かつ

Yは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または-CONH-である)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、請求項8または9に記載のシナプス伝達長期増強作用の発現方法。

【請求項11】 上記化合物が下記式[II-1]：

[化7]



(式中、

R<sup>6</sup> はアシルであり、

R<sup>7</sup> は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、低級アルケニルアミノ、低級アルキニル、低級アルキニルオキシ、低級アルキニルアミノ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、シクロ(低級)アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、複素環基もしくは複素環基で置換されたアミノであり、それらは各々適当な置換基(単数又は複数)で置換されていてもよく;またはアシルであり;

Zは単結合、-CO-または-SO<sub>2</sub>-であり、

Eは適当な置換基(単数又は複数)で任意に置換された低級アルキレンであり、

XはCHまたはNであり、

Jは単結合、低級アルキレンまたは

【化8】



(式中、R<sup>8</sup> は水素、低級アルキル、置換低級アルキル、N-保護基、アリール、アシルまたは複素環基である)であり、

Qは-CH<sub>2</sub>-, -CO-, -SO<sub>2</sub>-または-N=CH-であり、かつ

R<sup>8</sup> および R<sup>6</sup> は各々水素または低級アルキルであるか、あるいは一緒になって環状炭化水素または複素環と任意に縮合した低級アルキレンを形成する。

但し、XがNであるとき、

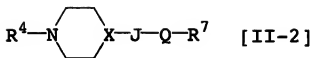
1) Jは単結合であり、かつQは-CH<sub>2</sub>-, -CO-もしくは-SO<sub>2</sub>-であるか、または

2) Jは低級アルキレンである)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、請求項8または9に記載のシナプス伝達長期増強作用の発現方法。

【請求項12】 上記化合物が下記式【II-2】:

【化9】



(式中、

$R^4$  はアシルであり、

$R^7$  はアリール部がハロゲンで置換されていてもよいアリール、アリールオキシもしくはアリールアミノ；ピリジル；またはピリジルアミノであり；

$X$  はCHまたはNであり、

$J$  は単結合、低級アルキレンまたは

[化10]



(式中 $R^8$  は水素、低級アルキルまたはN-保護基である) であり、

$Q$  は $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-SO_2-$ である。

但し、 $X$ がNであるとき、 $J$ が単結合または低級アルキレンである)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、請求項8または9に記載のシナプス伝達長期増強作用の発現方法。

【請求項13】 脳疾患の予防方法または治療方法である、請求項8～12のいずれかに記載のシナプス伝達長期増強作用の発現方法。

【請求項14】 痴呆症または健忘症の予防方法および/または治療方法である、請求項13に記載のシナプス伝達長期増強作用の発現方法。

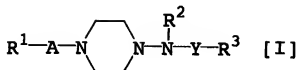
【請求項15】 シナプス伝達長期増強作用発現剤の製造のための脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物の使用。

【請求項16】 上記化合物が脳内ソマトスタチン遊離のネガティブ・フィードバック機構を抑制することにより脳内ソマトスタチン遊離促進作用を発揮する、請求項15に記載の脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物の使用。



【請求項17】 上記化合物が下記式[I]：

【化11】



(式中、

R<sup>1</sup>は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシまたは複素環基であり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキルであり、

R<sup>3</sup>はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

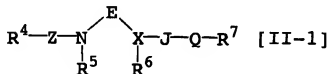
Aは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または低級アルキレンであり、かつ

Yは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または-CONH-である)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、請求項15または16に記載の脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物の使用。

【請求項18】 上記化合物が下記式[II-1]：

【化12】



(式中、

R<sup>4</sup>はアシルであり、

R<sup>5</sup>は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、低級アルケニルアミノ、低級アルキニル、低級アルキニルオキシ、低級アルキニルアミノ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、シクロ(低級)アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールア

ミノ、複素環基もしくは複素環基で置換されたアミノであり、それらは各々適当な置換基（単数又は複数）で置換されていてもよく；またはアシルであり；

Zは単結合、 $-CO-$ または $-SO_2-$ であり、

Eは適当な置換基（単数又は複数）で任意に置換された低級アルキレンであり、

XはGまたはNであり、

Jは単結合、低級アルキレンまたは

【化13】



（式中、 $R^8$ は水素、低級アルキル、置換低級アルキル、N-保護基、アリール、アシルまたは複素環基である）であり、

Qは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-N=CH-$ であり、かつ

$R^8$ および $R^9$ は各々水素または低級アルキルであるか、あるいは一緒になって環状炭化水素または複素環と任意に縮合した低級アルキレンを形成する。

但し、XがNであるとき、

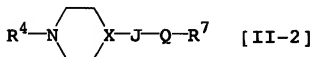
1) Jは単結合であり、かつQは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ もしくは $-SO_2-$ であるか、または

2) Jは低級アルキレンである）

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、請求項15または16に記載の脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物の使用。

【請求項19】 上記化合物が下記式【II-2】：

【化14】



（式中、

$R^4$ はアシルであり、

R' はアリール部がハロゲンで置換されていてもよいアリール、アリールオキシもしくはアリールアミノ；ピリジル；またはピリジリアミノであり；

XはCHまたはNであり、

Jは単結合、低級アルキレンまたは

【化15】



(式中、R<sup>8</sup>は水素、低級アルキルまたはN-保護基である)であり、

Qは-CH<sub>2</sub>-, -CO-または-SO<sub>2</sub>-である。

但し、XがNであるとき、Jが単結合または低級アルキレンである)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、請求項15または16に記載の脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物の使用。

【請求項20】 脳疾患の予防剤および／または治療剤の製造のための、請求項15～19のいずれかに記載の脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物の使用。

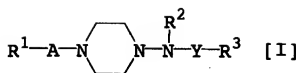
【請求項21】 痴呆症または健忘症の予防剤および／または治療剤の製造のための、請求項20に記載の脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物の使用。

【請求項22】 脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物および医薬的に許容し得る担体または賦形剤を含む、シナプス伝達長期増強作用発現用医薬組成物。

【請求項23】 上記化合物が脳内ソマトスタチン遊離のネガティブ・フィードバック機構を抑制することにより脳内ソマトスタチン遊離促進作用を発揮する、請求項22に記載のシナプス伝達長期増強作用発現用医薬組成物。

【請求項24】 上記化合物が下記式【】：

【化16】



(式中、

R<sup>1</sup>は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシまたは複素環基であり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキルであり、

R<sup>3</sup>はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

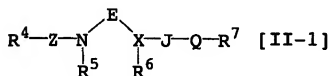
Aは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または低級アルキレンであり、かつ

Yは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または-CONH-である)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、請求項22または23に記載のシナプス伝達長期増強作用発現用医薬組成物。

【請求項25】 上記化合物が下記式[II-1]：

【化17】



(式中、

R<sup>4</sup>はアシルであり、

R<sup>5</sup>は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、低級アルケニルアミノ、低級アルキニル、低級アルキニルオキシ、低級アルキニルアミノ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、シクロ(低級)アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、複素環基もしくは複素環基で置換されたアミノであり、それらは各々適当な置換基(単数又は複数)で置換されていてもよく；またはアシルであり；

Zは単結合、 $-\text{CO}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり、

Eは適当な置換基（単数又は複数）で任意に置換された低級アルキレンであり、

XはC<sup>1</sup>またはNであり、

Jは単結合、低級アルキレンまたは

【化18】



（式中、R<sup>8</sup>は水素、低級アルキル、置換低級アルキル、N-保護基、アリール、アシルまたは複素環基である）であり、

Qは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{N}=\text{CH}-$ であり、かつ

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は各々水素または低級アルキルであるか、あるいは一緒になって環状炭化水素または複素環と任意に縮合した低級アルキレンを形成する。

但し、XがNであるとき、

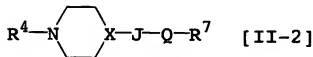
1) Jは単結合であり、かつQは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ もしくは $-\text{SO}_2-$ であるか、または

2) Jは低級アルキレンである）

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、請求項22または23に記載のシナプス伝達長期増強作用発現用医薬組成物。

【請求項26】 上記化合物が下記式【II-2】：

【化19】



（式中、

R<sup>4</sup>はアシルであり、

R<sup>7</sup>はアリール部がハロゲンで置換されていてもよいアリール、アリールオキシもしくはアリールアミノ；ピリジル；またはピリジリアミノであり；

XはCHまたはNであり、

Jは単結合、低級アルキレンであるかまたは

【化20】



(式中、R<sup>B</sup>は水素、低級アルキルまたはN-保護基である)であり、

Qは-CH<sub>2</sub>-, -CO-または-SO<sub>2</sub>-である。

但し、XがNであるとき、Jが単結合または低級アルキレンである)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、請求項22または23に記載のシナプス伝達長期増強作用発現用医薬組成物。

【請求項27】 脳疾患の予防または治療用医薬組成物である、請求項22～26のいずれかに記載のシナプス伝達長期増強作用発現用医薬組成物。

【請求項28】 痴呆症または健忘症の予防または治療用医薬組成物である、請求27に記載のシナプス伝達長期増強作用発現用医薬組成物。

【請求項29】 指標としてソマトスタチン遊離作用を用いることを含む、シナプス伝達長期増強作用発現剤のスクリーニング方法。

【請求項30】 抗痴呆症剤または抗健忘症剤のスクリーニング方法である、請求項29に記載のスクリーニング方法。

【請求項31】 海馬スライスを刺激すること、海馬スライスを試験化合物に接触させること、海馬スライスから遊離されるソマトスタチンの量および/またはその遊離時間を測定すること、試験化合物と接触させない場合の海馬スライスから遊離されるソマトスタチンの量および/またはその遊離時間を測定することならびに該量および/または該時間を比較して、試験化合物との接触により起こる海馬スライスから遊離されるソマトスタチンの量および/またはその遊離時間を計算することを含む、シナプス伝達長期増強作用発現剤のスクリーニング方法。

【請求項32】 抗痴呆症剤または抗健忘症剤のスクリーニング方法である

、請求項31に記載のスクリーニング方法。

【請求項33】 上記脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物が請求項29～32のいずれかに記載のスクリーニング方法によって得られる化合物である、請求項1に記載のシナプス伝達長期増強作用発現剤。

【請求項34】 上記脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物が請求項29～32のいずれかに記載のスクリーニング方法によって得られる化合物である、請求項8に記載のシナプス伝達長期増強作用の発現方法。

【請求項35】 上記脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物が請求項29～32のいずれかに記載のスクリーニング方法によって得られる、請求項15に記載の脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物の使用。

【請求項36】 上記脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物が請求項29～32のいずれかに記載のスクリーニング方法によって得られる化合物である、請求項22に記載のシナプス伝達長期増強作用発現用医薬組成物。

【請求項37】 請求項22～28または36のいずれかに記載のシナプス伝達長期増強作用発現用医薬組成物およびそれとともに同梱される記載物を含む商業用パッケージであって、該記載物は該医薬組成物をシナプス伝達長期増強作用発現のために使用することができるかまたは使用するべきであることを記載する、商業用パッケージ。

【請求項38】 請求項29～32のいずれかに記載のスクリーニング方法により選択された化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## (技術分野)

本発明は、脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物を含有するシナプス伝達長期増強作用発現剤、抗痴呆症剤および抗健忘症剤に関する。より詳細には、本発明は、脳内ソマトスタチン遊離のネガティブ・フィードバック機構を抑制することにより脳内ソマトスタチン遊離促進作用を発揮する化合物を含有するシナプス伝達長期増強作用発現剤、抗痴呆症剤および抗健忘症剤に関する。さらに本発明はシナプス伝達長期増強作用の発現方法、痴呆症および健忘症の治療方法および／または予防方法、ならびに指標としてソマトスタチン遊離作用を用いるこれらの薬剤のスクリーニング方法に関する。

## 【0002】

## (背景技術)

海馬の機能は学習および記憶を司ることであると言われている。海馬の入力ニューロンは短時間に高振動数で刺激されると、シナプス伝達の効率はその後長時間上昇し続ける。この現象はシナプス伝達の長期増強作用(long-term potentiation)(以下LTPともいう。)と呼ばれ、学習および記憶の細胞モデル(T. V. Bliss and G. L. Collingridge, Nature, vol. 361, p. 31, 1993)として認識されてきた。LTPの機構ならびにその学習および記憶との関係のさらなる解明が要求されている。また、シナプス伝達長期増強作用を有する化合物の探索が望まれてきた。

## 【0003】

ソマトスタチンは、下垂体からのソマトトロピンの分泌阻害能を有する視床下部ホルモンとしてかなり前から知られている。それが、記憶および学習のための重要な脳部位である大脳皮質および海馬中にも高濃度で存在し、神経調節物質として記憶および学習において重要な役割を果たしていることが最近発見されている。

## 【0004】

## (発明の開示)



本発明者らの徹底的な研究の結果、脳内ソマトスタチン遊離促進作用を有する化合物がシナプス伝達長期増強作用を発現することを新たに見出した。この新しい知見に基づいて、本発明者らは脳内ソマトスタチン遊離促進作用を有する化合物を投与することで、脳疾患(例えば、痴呆症、健忘症、躁鬱病、精神分裂病、パーキンソン病、心身症等)の予防および／または治療ができることを見出し、その結果本発明を完成した。

# 【0005】

従って、本発明は以下を提供する。

(1) 脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物を有効成分として含有するシナプス伝達長期増強作用発現剤；

脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物を有効量投与することを含む、シナプス伝達長期増強作用の発現方法；

シナプス伝達長期増強作用発現剤の製造のための脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物の使用；ならびに

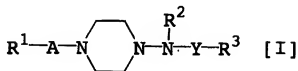
脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物および医薬的に許容し得る担体または賦形剤を含む、シナプス伝達長期増強作用発現用医薬組成物。

(2) 上記化合物が脳内ソマトスタチン遊離のネガティブ・フィードバック機構を抑制することにより脳内ソマトスタチン遊離促進作用を発揮する、上記(1)に記載の剤、方法、使用および医薬組成物。

(3) 上記化合物が下記式[I]：

# 【0006】

【化21】



# 【0007】

(式中、

R<sup>1</sup>は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシまたは複素環基であり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキルであり、

R<sup>3</sup>はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

Aは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または低級アルキレンであり、かつ

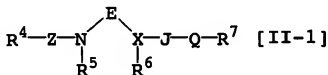
Yは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または-CONH-である)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である上記(1)または(2)に記載の剤、方法、使用および医薬組成物。

(4) 上記化合物が下記式[II-1]：

【0008】

【化22】



【0009】

(式中、

R<sup>1</sup>はアシルであり、

R<sup>2</sup>は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、低級アルケニルアミノ、低級アルキニル、低級アルキニルオキシ、低級アルキニルアミノ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、シクロ(低級)アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、複素環基もしくは複素環基で置換されたアミノであり、それらは各々適当な置換基(単数又は複数)で置換されていてもよく；またはアシルであり；

Zは単結合、-CO-または-SO<sub>2</sub>-であり、

Eは適当な置換基(単数又は複数)で任意に置換された低級アルキレンであり、

XはCHまたはNであり、

Jは単結合、低級アルキレンまたは

【0010】

【化23】



【0011】

(式中、 $\text{R}^6$ は水素、低級アルキル、置換低級アルキル、 $\text{N}$ -保護基、アリール、アシルまたは複素環基である)であり、

$\text{Q}$ は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{N}=\text{CH}-$ であり、かつ

$\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は各々水素または低級アルキルであるか、あるいは一緒になって任意に環状炭化水素または複素環と縮合した低級アルキレンを形成する。

但し、 $\text{X}$ が $\text{N}$ であるとき、

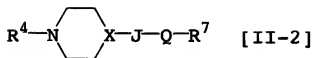
- 1)  $\text{J}$ は単結合であり、かつ $\text{Q}$ は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ もしくは $-\text{SO}_2-$ であるか、または
- 2)  $\text{J}$ は低級アルキレンである)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、上記(1)または(2)に記載の剤、方法、使用および医薬組成物。

(5) 上記化合物が下記式【II-2】:

【0012】

【化24】



【0013】

(式中、

$\text{R}^4$ はアシルであり、

$\text{R}^7$ はアリール部がハロゲンで置換されていてもよいアリール、アリールオキシもしくはアリールアミノ;ピリジル;またはピリジリアミノであり;

XはCHまたはNであり、

Jは単結合、低級アルキレンまたは

【0014】

【化25】



【0015】

(式中、R<sup>8</sup>は水素、低級アルキルまたはN-保護基である)であり、

Qは-CH<sub>2</sub>-, -CO-または-SO<sub>2</sub>-である。

但し、XがNであるとき、Jが単結合または低級アルキレンである)

を有する化合物あるいはその医薬的に許容し得る塩である、上記(1)または(2)に記載の剤、方法、使用および医薬組成物。

(6) 脳疾患の予防および/または治療用である、上記(1)～(5)のいずれかに記載の剤、方法および医薬組成物；ならびに脳疾患の予防剤および/または治療剤の製造のための、上記(1)～(5)のいずれかに記載の使用。

(7) 痴呆症または健忘症の予防または治療用である、上記(6)に記載の剤、方法および医薬組成物；ならびに痴呆症または健忘症の予防剤および/または治療剤の製造のための、上記(6)に記載の使用。

(8) 指標としてソマトスタチン遊離作用を用いることを含む、シナプス伝達長期増強作用発現剤のスクリーニング方法。

(9) 抗痴呆症剤または抗健忘症剤のスクリーニング方法である、上記(8)に記載のスクリーニング方法。

(10) 海馬スライスを刺激すること、海馬スライスを試験化合物に接触させること、海馬スライスから遊離されるソマトスタチンの量および/またはその遊離時間を測定すること、試験化合物と接触させない場合の海馬スライスから遊離されるソマトスタチンの量および/またはその遊離時間を測定することならびに該量および/または該時間を比較して、試験化合物との接触により起こる海馬スラ

イスから遊離されるソマトスタチンの量および/またはその遊離時間を計算することを含む、シナプス伝達長期増強作用発現剤のスクリーニング方法。

(11) 抗痴呆症剤または抗健忘症剤のスクリーニング方法である、上記(10)に記載のスクリーニング方法。

(12) 上記脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物が上記(8)～(11)のいずれかに記載のスクリーニング方法によって得られる、上記(1)に記載の剤、方法、使用および医薬組成物。

(13) 上記(1)～(7)、(12)のいずれかに記載のシナプス伝達長期増強作用発現用医薬組成物およびそれとともに同梱される記載物を含む商業用パッケージであって、該記載物は該医薬組成物をシナプス伝達長期増強作用発現のために使用することができるかまたは使用するべきであることを記載する、商業用パッケージ。

(13) 上記(8)～(11)のいずれかに記載のスクリーニング方法により選択された化合物。

#### 【0016】

(発明の詳細な説明)

本発明において使用される各定義およびその具体例ならびにその好ましい態様を以下に詳細に説明する。

#### 【0017】

(脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物)

例えば、脳内ソマトスタチン活性化作用は脳内ソマトスタチン遊離促進作用、神経細胞内のソマトスタチンの生合成増大作用、ソマトスタチン受容体活性化作用、ソマトスタチンの作用発現増強作用、ソマトスタチンのシグナル伝達増強作用等を意味する。

#### 【0018】

本発明で使用される化合物は前記の作用の少なくとも一つに基づいて脳内ソマトスタチン活性化能を有するものである。特に、脳内ソマトスタチン遊離促進作用を有する化合物が好適に使用され、好ましくは脳内ソマトスタチン遊離のネガティブ・フィードバック機構を抑制することにより脳内ソマトスタチン遊離促進

作用を示す化合物である。

【0019】

脳内ソマトスタチン遊離促進作用の例は、例えば、脳内ソマトスタチン遊離のネガティブ・フィードバック機構の抑制作用、ニューロンに存在する電位依存性カルシウムチャンネルのソマトスタチンによる抑制を解除する作用、該電位依存性カルシウムチャンネルの促進作用、Gタンパクとカルシウムチャンネルの間の細胞内相互作用の修飾(modification)作用、カルシウムチャンネルのリン酸化作用、K<sup>+</sup>チャンネルの修飾作用、ソマトスタチン含有小胞の動態に影響する作用等を含み、それによってソマトスタチンの遊離が促進される。

【0020】

神経細胞内のソマトスタチンの生合成増大作用は、例えば、ソマトスタチンmRNAの発現増強作用、mRNAからのタンパク合成促進作用、またはソマトスタチン前駆体からの開裂促進作用であってもよく、これらの作用は脳内ソマトスタチンの遊離を促進する。

【0021】

脳内ソマトスタチン遊離促進作用は後述する方法によって評価することができる。

【0022】

ソマトスタチン受容体活性化作用は、例えば、ソマトスタチン受容体刺激作用、ソマトスタチン受容体脱感作抑制作用、ソマトスタチン受容体の細胞内伝達抑制作用、シナプス後膜に存在するソマトスタチン受容体の数の増加作用等であってもよい。

【0023】

ソマトスタチンの作用発現増強作用は、例えば、ソマトスタチン分解抑制作用、ソマトスタチン再取り込み抑制作用等であってもよい。

【0024】

ソマトスタチンシグナル伝達増強作用はソマトスタチン受容体と共役したGタンパク、cAMP、プロテインキナーゼ、プロテインホスファターゼ、転写因子等を増強する作用が例示され、該作用はソマトスタチン受容体以外の細胞内シグナル

伝達物質等に向けられ、それによってソマトスタチンのシグナル伝達を増強する。

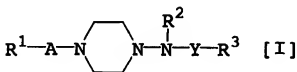
【0025】

本発明において使用される脳内ソマトスタチン活性化作用を有する化合物はそのような活性化作用を有する任意の化合物を包含する。その好ましい例は下記式：

①式 [I]

【0026】

【化26】



【0027】

(式中、

R<sup>1</sup>は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシまたは複素環基であり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキルであり、

R<sup>3</sup>はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、それらは各々ハロゲンで置換されていてもよく、

Aは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または低級アルキレンであり、かつ

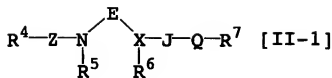
Yは-CO-、-SO<sub>2</sub>-または-CONH-である)

の化合物(EP公開436734号)(以下化合物 [I]ともいう)およびその医薬的に許容し得る塩ならびに

②式 [II-1]:

【0028】

【化27】



【0029】

(式中、

R<sup>4</sup>はアシルであり、

R<sup>7</sup>は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、低級アルケニルアミノ、低級アルキニル、低級アルキニルオキシ、低級アルキニルアミノ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、シクロ(低級)アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、複素環基または複素環基で置換されたアミノであり、それらは各々適当な置換基(単数又は複数)で置換されていてもよく；またはアシルであり；

Zは単結合、-CO-または-SO<sub>2</sub>-であり、

Eは適当な置換基(単数又は複数)で任意に置換された低級アルキレンであり、

XはCHまたはNであり、

Jは単結合、低級アルキレンまたは

【0030】

【化28】



【0031】

(式中、R<sup>8</sup>は水素、低級アルキル、置換低級アルキル、N-保護基、アリール、アシルまたは複素環基である)であり、

Qは-CH<sub>2</sub>-, -CO-, -SO<sub>2</sub>-または-N=CH-であり、かつ



$R^b$  および  $R^c$  は各々水素または低級アルキルであるか、あるいは一緒になって環状炭化水素または複素環と任意に縮合した低級アルキレンを形成する。

但し、 $X$ がNであるとき、

- 1) Jは単結合であり、かつQは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ もしくは $-SO_2-$ であるか、または
- 2) Jは低級アルキレンである)

(以下化合物[II-1]ともいう)ならびにその医薬的に許容し得る塩を含む。

#### [0032]

好ましい化合物[I]は $R^1$ として低級アルキル、フェニル、ナフチルまたはチエニル、 $R^2$ として水素または低級アルキル、 $R^3$ としてハロゲンで置換されていてもよいフェニル、Aとして $-CO-$ 、かつYとして $-CO-$ または $-SO_2-$ を有する化合物である。

#### [0033]

さらに好ましい化合物[I]は $R^1$ として低級アルキル、 $R^2$ として水素、 $R^3$ としてハロゲンで置換されたフェニル、Aとして $-CO-$ 、かつYとして $-CO-$ を有する化合物である。

#### [0034]

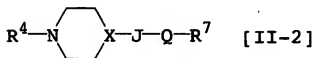
最も好ましい化合物[I]はN-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド 一水和物(化合物1)(国際公開W098/25914号)である。

#### [0035]

Zが単結合であり、Eがエチレンであり、かつ $R^5$ および $R^6$ 一緒になってエチレンを形成する場合、好ましい化合物[II-1]は以下の一般式[II-2]:

#### [0036]

[化29]



#### [0037]

(式中、

R<sup>6</sup> はアシルであり、

R<sup>7</sup> はアリール部がハロゲンで置換されていてもよいアリール、アリールオキシもしくはアリールアミノ；ピリジル；またはピリジリアミノであり；

XはCHまたはNであり、

Jは単結合、低級アルキレンまたは

【0038】

【化30】



【0039】

(式中、R<sup>8</sup> は水素、低級アルキルまたはN-保護基である)であり、

Qは-CH<sub>2</sub>-, -CO-または-SO<sub>2</sub>-である。

但し、XがNであるとき、Jは単結合または低級アルキレンである)

(以下化合物【II-2】ともいう)ならびにその医薬的に許容し得る塩で表すことができる。

【0040】

好ましい化合物【II-2】はR<sup>8</sup>として低級アルカノイル、エステル化されたカルボキシ、置換もしくは未置換のアロイル、低級アルキルスルホニル、置換もしくは未置換のアリールスルホニルまたはシクロ(低級)アルキルカルボニル、かつR<sup>7</sup>として各々のアリールがハロゲンで置換されていてもよいアリールまたはアリールアミノ、XとしてCHまたはN、Jとして単結合、低級アルキレンまたは

【0041】

【化31】



## 【0042】

(式中、 $R^6$ は水素、低級アルキルまたはN-保護基である)かつQとして $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-SO_2-$ を有し、

但し、XがNであるとき、Jは単結合または低級アルキレンである化合物ならびにその医薬的に許容し得る塩である。

## 【0043】

さらに好ましい化合物[II-2]は、 $R^1$ として低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アロイル、ハロ(低級)アルコキシで置換されたアロイル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロゲンで置換されたアリールスルホニルまたはシクロ(低級)アルキルカルボニル、 $R^2$ として各々のアリールがハロゲンで置換されていてもよいアリールまたはアリールアミノ、Xとして $CH_2$ 、Jとして単結合または $-NH-$ 、かつQとして $-CO-$ または $-SO_2-$ を有する化合物ならびにその医薬的に許容し得る塩である。

## 【0044】

特に好ましい化合物[II-2]は、 $R^1$ として低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アロイル、ハロ(低級)アルコキシで置換されたアロイル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロゲンで置換されたアリールスルホニルまたはシクロ(低級)アルキルカルボニル、 $R^2$ として各々のアリールがハロゲンで置換されていてもよいアリールまたはアリールアミノ、Xとして $CH_2$ 、Jとして $-NH-$ 、Qとして $-CO-$ を有する化合物ならびにその医薬的に許容し得る塩である。

## 【0045】

最も好ましい化合物[II-2]は、

- N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド、
- N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、
- 4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-1-メトキシカルボニルピペリジン、
- 4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピペリジン、
- 4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-1-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)ピペリジン、

4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-1-メチルスルホニルピペリジン、  
 N-(1-メトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア  
 、  
 N-(1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-N'-(4-フルオロフェ  
 ニル)ウレア、  
 N-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド、  
 N-(1-ピバロイルピペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミドおよび  
 N-(1-シクロプロピルカルボニルピペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミド  
 からなる群から選択される化合物である。

【0046】

本明細書の上記および次の説明において、本発明の範囲内に包含される種々の  
 定義の適当な例を以下に詳細に説明する。

【0047】

「低級」は、特に断りのない限り、1~6の炭素原子を有する基を意味する。

【0048】

「低級アルケニル」、「低級アルケニルオキシ」、「低級アルケニルアミノ」  
 、「低級アルキニル」、「低級アルキニルオキシ」および「低級アルキニルアミ  
 ノ」における低級部は2~6の炭素原子を有する基を意味する。

【0049】

「シクロ(低級)アルキル」、「シクロ(低級)アルキルオキシ」および「シクロ  
 (低級)アルキルアミノ」における低級部は3~6の炭素原子を有する基を意味する  
 。

【0050】

適当な「低級アルキル」ならびに「置換低級アルキル」、「アル(低級)アルキ  
 ル」、「ハロ(低級)アルキル」、「低級アルキルアミノ」「低級アルキルシリル」  
 、「低級アルキルチオ」および「低級アルキルスルホニル」における低級アル  
 キル部は例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル  
 、第3級ブチル、ペンチル、エチルプロピル、ヘキシル等の直鎖または分枝鎖状  
 のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってもよく、好ましくはメチルである。

## 【0051】

適当な「低級アルケニル」ならびに「低級アルケニルオキシ」および「低級アルケニルアミノ」における低級アルケニル部は、例えばエテニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、イソプロベニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル等の直鎖または分枝鎖状の $C_2-C_6$ アルケニルであってもよく、好ましくはエテニル、プロベニルまたはブタジエニルである。

## 【0052】

適当な「低級アルキニル」ならびに「低級アルキニルオキシ」および「低級アルキニルアミノ」における低級アルキニル部は、例えばエチニル、プロパルギル、ブチニル等の直鎖または分枝鎖状の $C_2-C_6$ アルキニルであってもよく、好ましくはエチニルである。

## 【0053】

適当な「シクロ(低級)アルキル」ならびに「シクロ(低級)アルキルオキシ」および「シクロ(低級)アルキルアミノ」におけるシクロ(低級)アルキル部は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル またはシクロヘキシル等のシクロ( $C_3-C_6$ )アルキルであってもよく、一般式[II-1]および[II-2]の定義における好ましいものはシクロプロピルである。

## 【0054】

一般式[I]の定義における適当な「アリール」はフェニル、ナフチル、トリル、キシリル、メシチル、クメニル等であってもよく、好ましくはフェニルまたはナフチルである。

## 【0055】

一般式[II]の定義における適当な「アル(低級)アルコキシ」はベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロポキシ、ペンズヒドリルオキシ、トリチルオキシ等であってもよい。

## 【0056】

一般式[II-1]および[II-2]の定義における適当な「アリール」ならびに「アル(低級)アルコキシ」、「アリールオキシ」、「アリールアミノ」、「アリールスルホニル」、「アロイル」および「アル(低級)アルキル」におけるアリールまた

はアル部はフェニル、ナフチル、低級アルキルで置換されたフェニル[例えば、トリル、キシリル、メシチル、クメニル、ジ(第3級ブチル)フェニル等]等であってもよく、好ましくはフェニルまたはトリルである。

【0057】

適当な「アル(低級)アルキル」はベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ベンズヒドリル、トリチル等であってもよく、一般式 [II-1] および [II-2] の定義における好ましいものはベンジルである。

【0058】

一般式 [I] の定義における適当な「低級アルキレン」はメチレン、エチレン、プロピレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等であってもよい。

【0059】

一般式 [II-1] および [II-2] の定義における適当な「低級アルキレン」および「低級アルキレンジオキシ」の低級アルキレン部は、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、エチルエチレン等の直鎖または分枝鎖状の  $C_2-C_6$  アルキレンであってもよく、好ましくはメチレン、エチレンまたはトリメチレンである。

【0060】

適当な「低級アルコキシ」ならびに「アル(低級)アルコキシ」および「ハロ(低級)アルコキシ」における低級アルコキシ部は、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、メチルプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の直鎖または分枝鎖状の  $C_1-C_6$  アルコキシであってもよく、好ましくはメトキシまたは第3級ブトキシである。

【0061】

一般式 [I] の定義における適当な「複素環基」は、例えば窒素原子、酸素原子または硫黄原子等のヘテロ原子を少なくとも一つ含んでいる飽和または不飽和の、単環または多環の複素環基を含んでもよい。そのように定義された「複素環基」の好ましい例は、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリジンN-オキシド

、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラジニル、テトラゾリル等の1~4の窒素原子を含む、不飽和の、3~8員の、より好ましくは5または6員の複素単環基；  
 例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル等の1~5の窒素原子を含む、不飽和の縮合複素環基；

例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル等の1~2の酸素原子および1~3の窒素原子を含む、不飽和の、3~8員の複素単環基；

例えば、モルホリノ、シドノニル等の1~2の酸素原子および1~3の窒素原子を含む、飽和の、3~8員の複素単環基；

例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル等の1~2の酸素原子および1~3の窒素原子を含む、不飽和の縮合複素環基；

例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル等の1~2の硫黄原子および1~3の窒素原子を含む、不飽和の、3~8員の複素単環基；

例えばチエニル等の1~2の硫黄原子を含む、不飽和の、3~8員の複素単環基；

例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等の1~2の硫黄原子および1~3の窒素原子を含む、不飽和の縮合複素環基；

例えばフリル等の一つの酸素原子を含む、不飽和の、3~8員の複素単環基；

例えばベンゾチエニル等の1~2の硫黄原子を含む、不飽和の縮合複素環基；

例えばベンゾフラニル等の1~2の酸素原子を含む、不飽和の縮合複素環基；等であつてもよい。

#### [0062]

一般式[I]の定義における上記「低級アルキル」、「アリール」、「アル(低級)アルコキシ」、「複素環基」、「シクロ(低級)アルキル」および「アル(低級)アルキル」はハロゲン[例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素]で置換されていてもよい。

#### [0063]

適当な「ハロゲン」および「ハロ(低級)アルキル」におけるハロ部はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素であつてもよく、好ましくはフッ素、塩素またはヨウ素

である。

【0064】

適当な「ハロ(低級)アルキル」は、例えばクロロメチル、ジクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル等の1以上のハロゲンで置換された低級アルキルであってもよく、好ましくはトリフルオロメチルである。

【0065】

適当な「ハロ(低級)アルコキシ」は、例えばクロロメトキシ、ジクロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ペンタクロロメトキシ等の1以上のハロゲンで置換された低級アルコキシであってもよく、好ましくはトリフルオロメトキシである。

【0066】

適当な「低級アルキルアミノ」は、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、第3級ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-メチルエチルアミノ等のモノまたはジ(低級)アルキルアミノであってもよく、好ましくはジメチルアミノである。

【0067】

適当な「低級アルキルシリル」は、例えば、トリメチルシリル、ジメチルシリル、トリエチルシリル等のモノ、ジまたはトリ(低級)アルキルシリルであってもよく、好ましくはトリメチルシリルである。

【0068】

適当な「低級アルケンジオキシ」はメチレンジオキシ、エチレンジオキシ等であってもよく、好ましくはメチレンジオキシである。

【0069】

一般式[II-1]および[II-2]の定義における適当な「複素環基」は、窒素、硫黄および酸素原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも一つ含む複素環基であってもよく、飽和または不飽和の、単環または多環の複素環基を含んでもよく、



好ましい複素環基は、

例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル【例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル等】、テトラゾリル【例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等】等の1~4の窒素原子を含む不飽和の3~6員の複素単環基；

1~4の窒素原子を含む、飽和の3~7員の複素単環基【例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル等】；

例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、イミダゾピリジル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル【例えば、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル等】、キノキサリニル等の1~5の窒素原子を含む、不飽和の縮合複素環基等の含窒素複素環基；

例えば、ピラニル、フリル等の一つの酸素原子を含む、不飽和の3~6員の複素単環基；

例えば、1H-テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラン等の一つの酸素原子を含む飽和の3~6員の複素単環基；

例えば、チエニル等の1~2の硫黄原子を含む不飽和の3~6員の複素単環基；

例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル【例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル等】、オキサゾリニル【例えば、2-オキサゾリニル等】等の1~2の酸素原子および1~3の窒素原子を含む、不飽和の3~6員の複素単環基；

1~2の酸素原子および1~3の窒素原子を含む、飽和の3~6員の複素単環基【例えば、モルホリニル等】；

1~2の酸素原子および1~3の窒素原子を含む、不飽和の縮合複素環基【例えば、ベンゾフラザニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル等】；

例えば、チアゾリル、チアジアゾリル【例えば、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル等】等の1~2の硫黄原子および1~3の窒素原子を含む、不飽和の3~6員の複素単環基；

1~2の硫黄原子および1~3の窒素原子を含む、飽和の3~6員の複素単環基[例えば、チアゾリジニル等];

1~2の硫黄原子および1~3の窒素原子を含む、不飽和の縮合複素環基[例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等];

1~2の酸素原子を含む、不飽和の縮合複素環基[例えば、ベンゾフラニル、ベンゾジオキシリル、クロマニル等]等であってもよい。

#### 【0070】

上記「複素環基」は上記例示されるような低級アルキルで置換されていてもよく、好ましくはチエニル、ピリジル、メチルピリジル、キノリル、インドリル、キノキサリニル、ベンゾフラニルまたはテトラメチルクロマニルであり、さらに好ましくはピリジルである。

#### 【0071】

適当な「アシル」はカルボキシ;エステル化されたカルボキシ;低級アルキル、アリアル、アル(低級)アルキル、アリアルスルホニル、低級アルキルスルホニルもしくは複素環基で置換されたカルバモイル;置換または未置換のアリアルスルホニル;低級アルキルスルホニル;シクロ(低級)アルキルカルボニル;低級アルカノイル;置換または未置換のアロイル;複素環カルボニル等であってもよい。

#### 【0072】

エステル化されたカルボキシは、置換または未置換の低級アルコキシカルボニル[例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル等]、置換または未置換のアリアルオキシカルボニル[例えば、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル等]、置換または未置換のアル(低級)アルコキシカルボニル[例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル等]等であってもよく、好ましくは未置換の低級アルコキシカルボニルであり、さらに好ましくはメトキシカルボニルまたは第3級ブトキシカルボニルである。

## 【0073】

低級アルキルで置換されたカルバモイルは、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル等であってもよい。

## 【0074】

アリールで置換されたカルバモイルは、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル、低級アルキル置換フェニルカルバモイル[例えば、トリルカルバモイル、キシリルカルバモイル等]等であってもよい。

## 【0075】

アル(低級)アルキルで置換されたカルバモイルは、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、フェニルプロピルカルバモイル等であってもよく、好ましくはベンジルカルバモイルである。

## 【0076】

アリールスルホニルで置換されたカルバモイルは、フェニルスルホニルカルバモイル、トリルスルホニルカルバモイル等であってもよい。

## 【0077】

低級アルキルスルホニルで置換されたカルバモイルは、メチルスルホニルカルバモイル、エチルスルホニルカルバモイル等であってもよい。

## 【0078】

複素環基で置換されたカルバモイルは、一般式[II-1]および[II-2]の定義のために上述された複素環基で置換されたカルバモイルであってもよい。

## 【0079】

低級アルカノイルは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等であってもよく、好ましくはアセチルまたはピバロイルである。

## 【0080】

置換または未置換のアロイルは、ベンゾイル、ナフトイル、トルオイル、ジ(第3級ブチル)ベンゾイル、ハロ(低級)アルコキシベンゾイル[例えば、トリフルオロメトキシベンゾイル等]等であってもよく、好ましくはベンゾイルまたはト

リフルオロメトキシベンゾイルである。

【0081】

置換または未置換のアリールスルホニルは、フェニルスルホニル、トリルスルホニル、ハロフェニルスルホニル[例えば、フルオロフェニルスルホニル等]等であってもよく、好ましくはフルオロフェニルスルホニルである。

【0082】

低級アルキルスルホニルは、メチルスルホニル、エチルスルホニル等であってもよく、好ましくはメチルスルホニルである。

【0083】

シクロ(低級)アルキルカルボニルは、例えばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニルまたはシクロヘキシルカルボニル等のシクロ( $C_3-C_6$ )アルキルカルボニルであってもよく、好ましくはシクロプロピルカルボニルである。

【0084】

「複素環カルボニル」における複素環部は一般式[II-1]および[II-2]の定義のための複素環基として上述されたものであってもよい。

【0085】

適当な「N-保護基」は、例えば置換または未置換の低級アルカノイル[例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロアセチル等]、低級アルコキシカルボニル[例えば、第3級ブトキシカルボニル、第3級アミロキシカルボニル等]、置換または未置換のアラルキルオキシカルボニル[例えば、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等]、9-フルオレニルメトキシカルボニル、置換または未置換のアレーンスルホニル[例えば、ベンゼンスルホニル、トシル等]、ニトロフェニルスルフェニル、アラルキル[例えば、トリチル、ベンジル等]等の一般のN-保護基であってもよく、好ましくは低級アルコキシカルボニルであり、さらに好ましくは第3級ブトキシカルボニルである。

【0086】

適当な「環状炭化水素」は、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、インダン、インデン等の飽和または不飽和の環状炭化水素で

あってもよい。

【0087】

適当な「置換低級アルキル」はハロゲン、アリール、アシル、低級アルコキシ、アリールオキシ等で置換された低級アルキルであってもよく、好ましくはベンジルである。

【0088】

適当な「複素環」は、一般式 [II-1] および [II-2] の定義のために上述された複素環基に水素付加したものであってもよい。

【0089】

適当な環状炭化水素と縮合した低級アルキレンは、ベンゼン等と縮合した低級アルキレンであってもよく、好ましくはベンゼンと縮合したエチレンである。

【0090】

適当な複素環と縮合した低級アルキレンは、ビリジン等と縮合した低級アルキレンであってもよく、好ましくはビリジンと縮合したエチレンである。

【0091】

R<sup>4</sup>として好ましい「アシル」は、低級アルカノイル；低級アルコキシカルボニル；ハロ（低級）アルコキシで任意に置換されたアロイル；ハロゲンで任意に置換されたアリールスルホニル；低級アルキルスルホニル；またはシクロ（低級）アルキルカルボニルであってもよく、好ましくはアセチル、ビパロイル、メトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ベンゾイル、トリフルオロメトキシベンゾイル、フルオロフェニルスルホニル、メチルスルホニルまたはシクロプロピルカルボニルである。

【0092】

R<sup>7</sup>としての低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、低級アルケニルアミノ、低級アルキニル、低級アルキニルオキシ、低級アルキニルアミノ、シクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルキルオキシ、シクロ（低級）アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、複素環基または複素環基で置換されたアミノの置換基として好ましい「適当な置換基」は、ハロ（低級）アルキル、ハロ（低級）アルコキシ、低級

アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルアミノ、アシルアミノ、アシル、低級アルキルシリル、低級アルコキシ、アリール、低級アルキレンジオキシ、アシルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロゲン、アリールオキシ、低級アルキルチオ等であってもよい。

【0093】

$R^7$ として好ましい「適当な置換基（単数又は複数）で置換されていてもよいアリール」はハロゲンで任意に置換されたアリールであってもよく、より好ましくはフルオロフェニルである。

【0094】

$R^7$ として好ましい「適当な置換基（単数又は複数）で置換されていてもよいアリールアミノ」はハロゲンで任意に置換されたアリールアミノであってもよく、好ましくはフェニルアミノまたはフルオロフェニルアミノである。

【0095】

$R^7$ として好ましい「適当な置換基（単数又は複数）で置換されていてもよいアリールオキシ」はハロゲンで任意に置換されたアリールオキシであってもよく、好ましくはフルオロフェノキシである。

【0096】

Jとして好ましい「低級アルキレン」はメチレンであってもよい。

【0097】

J中の $R^8$ として好ましい「低級アルキル」はメチルであってもよい。

【0098】

J中の $R^8$ として好ましい「N-保護基」は第3級ブトキシカルボニルであってもよい。

【0099】

Eとしての低級アルキレンの置換基として好ましい「適当な置換基」はオキソ、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはアシルであってもよく、好ましくはオキソ、ジオキソ、メチル、ジメチル、ヒドロキシメチルまたはベンジルカルバモイルである。

【0100】

Eとして好ましい「低級アルキレン」はメチレン、エチレンまたはトリメチレンであってもよく、より好ましくはエチレンである。

【0101】

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>として好ましい「低級アルキル」はメチルであってもよい。

【0102】

好ましい「R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が一緒になって形成する低級アルキレン」はエチレンまたはトリメチレンであってもよい。

【0103】

好ましい「低級アルキレンが縮合された環状炭化水素」はベンゼンであってもよい。

【0104】

別のより好ましい化合物[II-2]はR<sup>4</sup>として低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アロイル、ハロ(低級)アルコキシで置換されたアロイル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロゲンで置換されたアリールスルホニルまたはシクロ(低級)アルキルカルボニル、R<sup>7</sup>として各々のアリールがハロゲンで置換されていてもよいアリールまたはアリールアミノ、XとしてN、Jとして単結合、かつQとして-CO-を有する化合物である。

【0105】

別の最も好ましい化合物[II-2]は、

1-アセチル-4-(4-フルオロフェニルカルバモイル)ピペラジン、

1-第3級ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニルカルバモイル)ピペラジン

、  
1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)ピペラジンおよび

1-メトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニルカルバモイル)ピペラジン

からなる群から選択される化合物である。

【0106】

一般式[I]、[II-1]および[II-2]の化合物の適当な医薬的に許容し得る塩は通常無毒の塩であり、酸付加塩(例えば無機酸付加塩[例えば塩酸塩、臭化水素酸

塩、硫酸塩、リン酸塩等]、有機酸付加塩[例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等]、アミノ酸との塩[例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等]、金属塩(例えばアルカリ金属塩[例えばナトリウム塩、カリウム塩等]およびアルカリ土類金属塩[例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等])等を含む。

【0107】

式[I]の化合物およびその塩はEP公開436734号に開示される方法に従って調製することができる。

【0108】

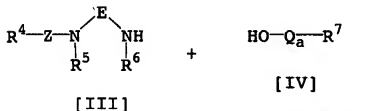
化合物[II-2]を含む式[II-1]の化合物およびそれらの塩は以下の反応スキームに示される方法によって調製することができる。

【0109】

#### 方法1

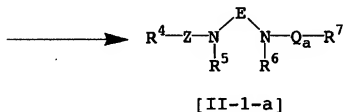
【0110】

[化32]



またはその塩

またはそのカルボキシ基もしくはスルホ基  
の反応性誘導体、あるいはその塩



またはその塩